

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

B2

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

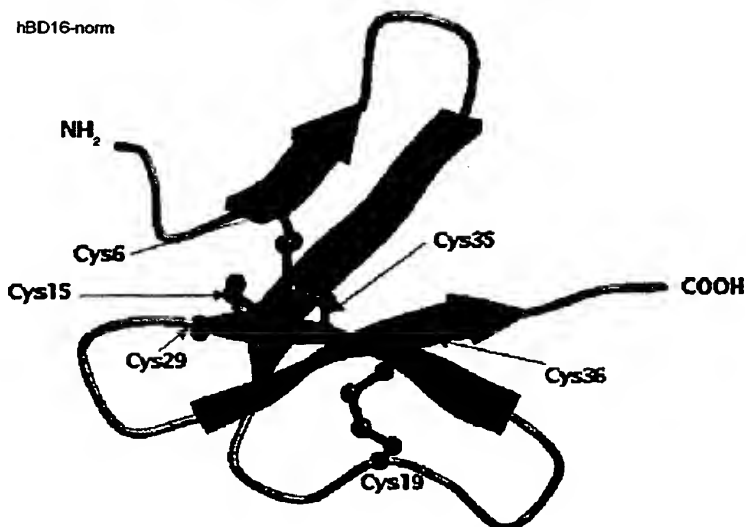
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/04487 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/00 (72) Erfinder; und
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07973 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN,
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Juli 2001 (11.07.2001) Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). CONEJO-GARCIA, Jose-Ramon [ES/DE];
(25) Einreichungssprache: Deutsch Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22
(30) Angaben zur Priorität: 100 33 505.5 11. Juli 2000 (11.07.2000) DE 41, 50462 Köln (DE).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
von US): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND USING NOVEL HUMAN DEFENSINS AS BIOLOGICALLY ACTIVE PRO-
TEINS FOR TREATING INFECTIONS AND OTHER ILLNESSES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR GEWINNUNG UND ANWENDUNG NEUER HUMANER DEFENSINE ALS BIOLO-
GISCHE AKTIVE EIWESSTOFFE ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN UND ANDEREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel peptides taken from human blood, hBD-5 (human beta-defensin 5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 and hBD-32 and the derivatives thereof, the structure of the same having been elucidated so that they can be used therapeutically, diagnostically and commercially as medicaments. Said peptides can be produced by means of biotechnological, recombinant methods and chemical synthesis, and can be proteolytically derived from corresponding precursor proteins.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/04487 A2



SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die neue Peptide aus menschlichem Blut, hBD-5 (humanes beta-Defensin-5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 und ihre Derivate, die zum Zwecke der therapeutischen, diagnostischen und gewerblichen Verwendung als Arzneimittel in ihrer Struktur aufgeklärt wurde. Die Peptide können mittels biotechnologischer, rekombinanter Verfahren, chemischer Synthese sowie aus korrespondierenden Vorläuferproteinen proteolytisch hergestellt werden.

Verfahren zur Gewinnung und Anwendung neuer humaner Defensine als
biologisch aktive Eiweisstoffe zur Behandlung von Infektionen und anderen
Erkrankungen

- 5 Die Erfindung betrifft Peptide vom human Defensintyp, ein Verfahren zur Gewinnung von dieser Peptide in reiner oder partiell aufgereinigter Form aus menschlichen und tierischen Körperflüssigkeiten, die die Fähigkeit besitzen, die bakterielle Invasion bei Entzündungserkrankungen zu verhindern, Nukleinsäuren, die für diese Peptide kodieren, Arzneimittel enthaltend diese
- 10 Peptide, sowie Verwendungen dieser Peptide zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Diese Peptide lassen sich insbesondere aus Haemofiltrat oder Haemodialysat aus menschlichem und tierischem Blut gewinnen. Diese Stoffe sind als humane

15 Defensine klassifiziert und können zum Zwecke (1) der medizinischen und gewerblichen Verwendung als Medikament und (2) der Analyse von Erkrankungen benutzt werden.

Die Stoffe mit den Kurzbezeichnungen hBD-5 (humanes beta-Defensin-5),

20 hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, wurden erstmals aus dem Haemofiltrat Nierenkranker nach Ultrafiltration am Haemodialyseapparat gewonnen und über einen antibakteriellen Hemmtest

25 funktionell charakterisiert. Zur Darstellung der Defensinpeptide wurde ein patentiertes Verfahren (Forssmann, 1988; DE 3633707 C1) verfeinert, welches zuvor für Gewinnung von Eiweißstoffen aus Haemofiltrat erfunden wurde. Aus den mit diesem Verfahren gewonnenen Molekülen mit einem Molekulargewicht unter 20 kDalton, die bei veno-venöser oder arterio-venöser Shuntverbindung

30 abfiltriert werden, können die Peptidfraktionen enthaltend die humanen Defensinpeptide durch einen Funktionstest erkannt werden. Das bisher bekannte Verfahren wurde benutzt, um die Rohpeptidextrakte zu gewinnen,

- 2 -

mit denen bei der Anwendung des LEHRERSchen Radialdiffusionstest ein starker Effekt festgestellt wurde, indem das Wachstum von Bakterien in Kultur unter dem Einfluss dieser Substanz stark gehemmt wird.

- 5 Es wurde weiter festgestellt, dass bei weiteren Reinigungsverfahren diese biologischen Aktivitäten konzentriert werden konnten, bis schließlich verschiedene einheitliche Eiweißstoffe identifiziert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden. Vorteilhafterweise können diese Stoffe aus dem bisher als
 10 wertlos betrachteten Haemofiltrat aufgereinigt werden, um als wirtschaftlich verwertbare Substanzen benutzt zu werden. Die erfindungsgemäßen Peptide lassen sich durch chemische Synthese und durch gentechnologische Produktion gewinnen, sie lassen sich einsetzen u.a. als pathognomonisches Diagnosemerkmal für die Analyse von entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-, Respirations- und Urogenitaltraktes sowie anderer Epithelorgane.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Peptide mit der Aminosäuresequenz
 $Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_C$

- wobei Z_N ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,
 20 Z_C ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

X = eine beliebige Aminosäure

X_m = 3-6 beliebige Aminosäuren

X_n = 2-3 Aminosäuren

X_o = 5-9 Aminosäuren

- 25 X_p = 4-6 Aminosäuren

X_1 = G, A oder P

X_2 = R, K, W, Q oder A ist

X_3 = E oder H ist.

Insbesondere bevorzugt werden Peptide mit den folgenden Sequenzen:

- 3 -

(a) hBD-5

Z_{N2}-CRVRGGRCVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCC-Z_{C2}

(b) hBD-6

5 Z_{N3}-CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPNTYACC-Z_{C3}

(c) hBD-7

Z_{N4}-CRRSEGFQCYCNMYMETQVGYSKKKDACC-Z_{C4}

10 (d) hBD-8

Z_{N5}-CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRLNFLCC-Z_{C5}

(e) hBD-10

15 Z_{N7}-CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRRCC-Z_{C7}

(f) hBD-11

Z_{N8}-CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCLNSRPCC-Z_{C8}

20 (g) hBD-12

Z_{N9}-CNKLKGTCKNNCGKNEELIALCQKSLKCC-Z_{C9}

(h) hBD-13

Z_{N10}-CLNLSGVCRRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC-Z_{C10}

25 (i) hBD-14

Z_{N11}-CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC-Z_{C11}

(j) hBD-15

Z_{N12}-CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC-Z_{C12}

30

(k) hBD-16

Z_{N13}-CWNQYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC-Z_{C13}

- (l) hBD-17
Z_{N14}-CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC-Z_{C14}
- 5 (m)hBD-18
Z_{N15}-CWNRS GHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC-Z_{C15}
- (n)hBD-19
Z_{N16}-CLMGLGRCDHHCNVDEKEIQCKMKKCC-Z_{C16}
- 10 (o)hBD-20
Z_{N17}-CWMDGHCRLCKDGEDSIIRCRNRKRCC-Z_{C17}
- (p)Z_NZ_ChBD-22
Z_{N19}-CMGNSGICRASCKKNEQPPLYCRNCQSCC-Z_{C19}
- 15 (q)hBD-23
Z_{N20}-CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC-Z_{C20}
- (r) hBD-24
20 Z_{N21}-CELYQGMCRNACREYEIQYLTC PNDQKCC-Z_{C21}
- (s) hBD-25
Z_{N22}-CWIIGHCRKNCKPGEQVKKPCKNGDYCC-Z_{C22}
- (t) hBD-26
25 Z_{N23}-CYYGTGRCKSCKEIERKKEKCGEKHICC-Z_{C23}
- (u)hBD-27
Z_{N24}-CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPTSCC-Z_{C24}
- 30 (v)hBD-28
Z_{N25}-CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC-Z_{C25}

- 5 -

(w)hBD-29

 Z_{N26} -CWKNNVGHCRRRCLDTERYILLCRNKLSCC- Z_{C26}

(x)hBD-30

5 Z_{N27} -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- Z_{C27}

(y)hBD-31

 Z_{N28} -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNGWAMCGKQRDCC- Z_{C28}

10 (z)hBD-32

 Z_{N29} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C29}

wobei

15

Z_{N2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{C2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{N3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25 Z_{C3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{N4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

30 Z_{C4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet,

- 6 -

- Z_{N5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z_{C7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten
- 15 Fragmente, bedeutet,
- Z_{C8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten
- 20 Fragmente, bedeutet,
- Z_{C9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 25 Z_{N10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten
- 30 Fragmente, bedeutet,

- 7 -

Z_{N11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

5 Z_{C11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{N12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

10 Z_{C12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

15 Z_{N13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{C13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

20 Z_{N14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{C14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25 Z_{N15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

30 Z_{C15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- Z_{N16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE, bedeutet,
- Z_{C17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 9 -

- Z_{C22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z_{N24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet,
- 15 Z_{N25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet,
- 20 Z_{N26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet,
- 25 Z_{N27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet,
- 30 Z_{N28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 10 -

Z_{C28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet,

Z_{N29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{C29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet, und die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden.

Für die oben beschriebenen neuen Defensinpeptide wurden folgende kodierende Nukleinsäuresequenzen (cDNAs) gefunden, die auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

15

(a) hBD-5

ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTTGCTTTGCTCTTCCTGTTTTTGGTGCCTGTTCC
AGGTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGC
GGCCGGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTTCCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGC
TCGACGCGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA

20

(b) hBD-6

CGAATTTGAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCCGTTGCCGGAAGAA
ATGTGCGAGCCAAGAATACAGAATTGGAAGATGTCCCAACACCTATGCATGCTGT
TTGAGAAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

25

(c) hBD-7

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAATACTGTAA
TTATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTTA
CATTAAAACTGATGTTGC

30

(d) hBD-8

- 11 -

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGC
TTGGAGAATGAGAAGCCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACTTTCTCTGCTGCAGA
CAGAGGATC

5 (e) hBD-10

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTTTCTGCCATTCT
GGTGAGAAAAAGCGTGACATTTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAA
ATACAGATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGGATCT
AAAATATAAGCTCCC

10

(f) hBD-11

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTTTGTATCCAGGGGCAAATTC AAGG
AGATCTGTGAACGTCCAAATGGCTCCTGTCGGGACTTTTGCCTCGAAACAGAAAT
CCATGTTGGGAGATGTTTAAATAGCCGACCCTGCTGCCTGCCTCTGGGGCATCA
ACCAAGAATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

15

(g) hBD-12

CTCAAGACCCACCCAGTCATGAGGACTTTCCCTTTTCTCTTGCCGTGCTCTTCT
TTCTGACCCAGCCAAGAATGCATTTTTTGATGAGAAATGCAACAACTTAAAGG
GACATGCAAGAACAATTGCGGGAAAAATGAAGAACTTATTGCTCTCTGCCAGAA
GTCTCTGAAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTATAGAT

20

(h) hBD-13

GTGATTTGGGTCCTGTGGAAGGTCATTGTCTCAATTTGTCTGGTGTTTGCAGAAG
AGATGTCTGCAAAGTAGTAGAAGATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAA
GTGTTGTAGAACATGGTGGATTTTAATGCCAATTCCAACACCACTTATCATGTCA
GATTATCAAGAACCCCTTAAACATAAGTTGAAA

25

(i) hBD-14

GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACAAACATGTAAAGAA
AGTGAAGTATACTATATATTATGCAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGTGGATCCCA
AGTATGTACCTGTAAAACCAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAAC

30

- 12 -

TTCTGCAGTCTGACACCTCTCTTCCAACCTTGAGTCTCAACATCATGGGATCCTG
CAGTTCTAT

(j) hBD-15

5 GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGA
AGAATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTTGAAGCC
CAAGGACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

(k) hBD-16

10 TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAGCTTTGGCTGCACCT
CTTCTGGAAAGCTGGCCATGGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAG
AAACCCACAGTAACCGAACAACTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGAC
ATTGCAGGAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCCTGAGGCACTATGTGAAAATG
GGAGATACTGTTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAATTACAAA
15 GCCACCTCGTCCAAAGCCAGCAACACTTGCACTGACTCTTCAAGACTATGTTACA
ATAATAGAAAATTTCCCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

(l) hBD-17

GGACTTGCAGCTTCATTTTGGGCTGCCTTAGCCATGAAGCTCCTTTTCTGACTT
20 TGA CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTG
GAATCTTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTT
TACTGCATAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAA
GGTGGTGGCCATT

25 (m) hBD-18

TTCCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGCTGGCTCTTCCTATGCTTGTGCTCCTAC
CCCAAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTGAAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGC
ACTGCAGGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACATGCAAAAATC
TTCGAGCTTGCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGCGAGTTCCTGCGACATC
30 TCCCACACCCTTGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTTAACAGTAA
GGTTCACGACAGACTACTTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGT
CTGAGGCGGGAAGGGGAACTGAGACCTCTCTTCCAATGTTCAACCATAGCTCA

- 13 -

(n)hBD-19

ACCATGAAGCTCCTTTTCTATCTTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCAGGTGA
ACACAGAATTTATTGGCTTGAGACGCTGTTTAATGGGTTTGGGGAGATGCAGGG
5 ATCACTGCAATGTGGATGAAAAAGAGATACAGAAATGCAAGATGAAAAAATGTTG
TGTTGGACCAAAAGTGGTTAAATTGATTA AAAACTACCTACAATATGGAACACCA
AATGTACTTAATGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAACCTGCCAAGAATTCTAGTG
CTGTGATACAAAGAAAACATATTTTATCTGTTCTCCCCAAATCAAAGCACTAGC
TTTTTGTCTAATACCAACTTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGC
10 CACCATCAGCACTATGACCCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAG
AGTAACACCAAAGAAAGCAGAGATTCTGCCACTGCCTCGCCACCACCAGCACCA
CCTCCACCAAACATACTGCCAACACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAG
CAG

15 (o)hBD-20

TAGAGTGTTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGTGCAAAGATGGTGAAGACA
GCATCATA CGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCTTAGTCGTTATTTAAC
AATCCAACCAAGTAACAATTCATGGAATCCTTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCC
ACAACAGCTCCAAAAATGAAGACAAATATACTAATAGATAGAAA

20

(p)hBD-22

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCTATTTCTTCCCCTGCAGCT
CAGCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAACTTCTTTACCTGTTTCTTG
CCATCCTTCTGGCCATAGAAGAACCAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTTCG
25 ATGCATGGGTAACAGTGGAATTTGTAGGGCCTCTTGCAAAAAGAACGAACAGCC
CTACCTCTATTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCTCCAGTCCTACATGAGGATA
AGCATTTCTGGCAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCA
AGACTACCT

30 (q)hBD-23

- 14 -

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAACTTACTGCACAAG
GCAAGAACTTACATGCACCTGTGCCCCGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCTCCTAT
GCATTGAAACCTCCACCGGTCCCCAAGCATGAATATGAG

5 (r) hBD-24

CCTTGGAATCCATGTGAGCTTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAA
TATGAAATCCAATACTTAACCTGCCCAAATGATCAAAAGTGCTGCCTGAAACTTTC
TGTGAAAATAACCAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAAC
TTGTCAGTTACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

10

(s) hBD-25

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAAACTGCAAACCTGGT
GAACAGGTTAAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTATTGCTGCATTCCAAGCAACA
CAGATTCT

15

(t) hBD-26

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAAGTGGCAGATGCAGGAAATCATGCA
AAGAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTTGCTGTGTCC
CTAAAGAAAAGGATAAACTATCACACATTACGACCAAAAAGAGACAAGTGAGCT
ATATATC

20

(u) hBD-27

CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGC
ACCTGGCCTATGCCTTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTTGGAATGTGA
AAGCAAGACTGGAGCTCTACCTTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC

25

(v) hBD-28

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGG
GGGGAGACAGCATTGTTTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACT
CCTTCCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTCATCGGTAACCACTGGCAATCAAG
GAGAAGAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA

30

- 15 -

(w)hBD-29

TTTGAACCCCAAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTT
TAGATACTGAAAGGTACATACTTCTTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTTCT
ATAATATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTTCTGTGATTCACCTAGAGG
5 ATATAACATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTTACTGGTTCCCCAGTATCTATG
TTGAATGATCTGATAACATTTGACACAATAAATTTGGAGAAACCATGACACCTG
AGACCAATACTCCTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCCGAGAC
TACTATGCCACCATCTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTTCTCAG
ACAGCTCTTACTCATAAT

10

(x) hBD-30

CTCAAAAAATGCTTCAATAAAGTAACAGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAG
GTAGGAGAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGGAAATTATGTTGTGCT
AATGATGAAGAAGAGAAAAACATGTGTCAATTAAGAAGCCACATCAACATT
15 CTGGTGAGAAGCTGAGTGTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCATCA
CCATTTTCACAGTC

(y)hBD-31

ATGAAGTCCCTACTGTTCAACCCTTGCAGTTTTTATGCTCCTGGCCCAATTGG
20 TCTCAGGTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAAACGACGTTGGAATTTGCAA
GAAGAAGTGCAACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAATGGTTGGGCAATGTG
CGGCAAACAAAGGGACTGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCC
TGTTTTCTGTGTCCAGACAAAGACTACAAGAATTTCAACAGTAACAGCAACA
ACAGCAACAACAACCTTTGATGATGACTACTGCTTCGATGTCTTCGATGGCTC
25 CTACCCCCGTTTCTCCCACTGGT

(z) hBD-32

ATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAG
AATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTTGAAGC
30 CCAAGGACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

- 16 -

Während durch die Analyse der entsprechenden kodierenden Nukleotidsequenzen die Gene der neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12 und hBD-13, auf Chromosom 8 gefunden wurden, konnten die Gene der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide
5 hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 überraschenderweise Chromosom 20 zugeordnet werden.

Damit ist weiter Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die neuen Peptide hBD-5
10 bis hBD-32 bereitzustellen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß diese jeweils als ein gut zugängliches Arzneimittel mit biologisch und therapeutischer Aktivität eines natürlichen Stoffes verwandt werden können.

Die vorliegende Erfindung stellt des weiteren ein Herstellungsverfahren für die
15 erfindungsgemäßen Peptide sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Peptide als Arzneimittel für verschiedene therapeutische und diagnostische Indikationen bereit. Dazu können die Defensinpeptide als hochreine Stoffe oder - wenn für die bestimmte Verwendung ausreichend - innerhalb eines teilweise aufgereinigten Peptidgemisches oder als Gemisch mehrerer der
20 erfindungsgemäßen hochreinen Defensinpeptide verwandt werden.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

25 Die erfindungsgemäßen Peptide sind weiterhin einsetzbar zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

Die erfindungsgemäßen Peptide können in einer weiteren Ausgestaltung der
30 Erfindung eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Integumentes und seiner Anhangsdrüsen.

- 17 -

Die erfindungsgemäßen Peptide können auch eingesetzt werden zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung in der Substitutionstherapie.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Peptide zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit den bereits erwähnten Erkrankungen eingesetzt werden, indem diese in geeigneter Form für die Behandlung benutzt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Peptide können weiterhin eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen im akuten Stadium.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung der
15 Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

20 Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Diagnose der bereits erwähnten Erkrankungen, indem beispielsweise Antikörper gegen eines oder mehrere der erfindungsgemäßen Peptide oder seiner Derivate oder ihrer Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Peptide über immunologische Verfahren gemessen
25 wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter verschiedene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ihrer Derivate dadurch gekennzeichnet, dass dieses über eine prokaryontische oder eine
30 eukaryontische Expression hergestellt und chromatographisch gereinigt werden, sowie ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide ihrer Derivate, indem man sie aus menschlichem Blut über Chromatographie-

- 18 -

Verfahren in bekannter Weise isoliert, und schließlich ein Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate, indem man diese Defensinpeptide durch die üblichen Verfahren der Festphasen- und Flüssigphasen-Synthese aus den geschützten Aminosäuren, die in der
5 angegebenen Sequenz enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mit den gängigen Chromatographie-Verfahren reinigt.

Die Defensinpeptide werden chemisch synthetisiert und als Arzneimittel zubereitet. Auch die gentechnologische Herstellung durch Verwendung übliche
10 Vektoren ist erarbeitet. Auf diesem Wege wird die neuen Defensinpeptide sowohl (1) in prokaryontischen als auch (2) in eukaryontischen Organismen hergestellt. Hierfür stehen verschiedene Expressionsvektoren routinemässig zur sekretorischen oder direkten cytoplasmatischen Expression zur Verfügung.

15 Die Arzneimittelzubereitungen enthalten eines oder mehrere der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Peptide. Die Form und Zusammensetzung der Arzneimittel, welche eines oder mehrere der neuen Defensinpeptide enthalten, richtet sich nach der Art der Verabreichung. Die Arzneimittel eines oder
20 mehrere der neuen Defensinpeptide enthaltend können parenteral, intranasal, oral und mittels Inhalation verabreicht werden. Vorzugsweise werden diese Arzneimittel enthaltend eines oder mehrere der neuene Defensinpeptide mit einem Injektionspräparat, entweder als Lösung oder als Lyophilisat zur Auflösung unmittelbar vor Gebrauch konfektioniert. Die
25 Arzneimittelzubereitungen können außerdem Hilfsstoffe enthalten, die abfülltechnisch bedingt sind, einen Beitrag zur Löslichkeit, Stabilität oder Sterilität des Arzneimittels leisten oder den Wirkungsgrad der Aufnahme in den Körper erhöhen.

30 Die zu verabreichende Tagesdosis für die erfindungsgemäßen Defensinpeptide hängt von der Indikation und der Anwendung bestimmter Derivate ab. Bei i.v./i.m. Injektion liegt sie im Bereich von 100 bis 1200 Einheiten (μg)/Tag, bei

- 19 -

täglicher subcutaner Injektion vorzugsweise bei 300 - 2400 Einheiten (μg)/Tag.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität für die erfindungsgemäßen neuen
5 Defensinpeptide basiert auf Messungen gegen international gebräuchliche Referenzpräparationen für antibiotische Substanzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27,
10 hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie sich besonders auch für die Langzeit-Therapie bei Infektionserkrankungen eignen, da sie über eine ausgezeichnete biologische Wirksamkeit verfügen und andererseits auch bei Dauerbehandlung keine Immunreaktion auslösen.

15

Aufgrund der biologischen Wirkung der erfindungsgemäßen Defensinpeptide ist gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Präparate weiter als Mittel zur Therapie von infektiösen Erkrankungen vieler Epithelorgane anwendbar sind.

20 Zur Bestimmung der Aktivität wurden beispielhaft die Peptide hBD10, hBD17 und hBD19 auf ihre antimikrobielle Wirkung hin getestet. Im Radial-Diffusions-Assay konnten die in Tabelle 1 angegebenen Aktivitäten der Peptide gegen verschiedene Bakterienstämme gemessen werden. Dabei bedeutet (+) die Bildung eines Hemmhofes und (-) keine Bildung eines Hemmhofs. Tabelle 1

| | hBD10 | hBD17 | hBD19 |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Escherichia coli | (+) | (+) | (+) |
| Staphylococcus carnosus | (+) | (+) | (+) |
| Saccharomyces cerevisiae | (+) | (+) | (-) |

25 Für eine genauere Bestimmung der antibiotischen Aktivität wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) der o.g. Defensine nach Standardmethoden bestimmt. Die Befunde sind in Tabelle 2 angegeben, wobei die MIC-Werte Konzentrationen in [$\mu\text{g}/\text{ml}$] entsprechen (nd = nicht gemessen). Tabelle 2

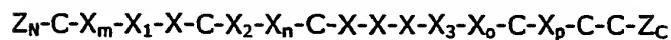
| | hBD10 | hBD17 | hBD19 |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| <i>Escherichia coli</i> | nd | nd | nd |
| <i>Staphylococcus carnosus</i> | <50 | <25 | <25 |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | nd | nd | nd |

Weiterhin wurden Strukturanalysen mit hBD16 durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die in Lösung gefundene NMR-Struktur von hBD16.

- 5 Die räumliche Lage der Cysteine Cys 6, 15, 29 und 35 zeigt, dass die Verbrückung dieser Positionen nicht zwingend eine Strukturveränderung bedeuten muss, die zu einer Verminderung der Aktivität führt. Dieses konnte anhand des Vergleichs zweier Verbrückungsmuster gezeigt werden (Figur 2).

Patentansprüche

5 1. Peptide mit der Aminosäuresequenz



wobei Z_N ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,
 Z_C ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

10 X = eine beliebige Aminosäure

X_m = 3-6 beliebige Aminosäuren

X_n = 2-3 Aminosäuren

X_0 = 5-9 Aminosäuren

X_p = 4-6 Aminosäuren

15 X_1 = G, A oder P

X_2 = R, K, W, Q oder A ist

X_3 = E oder H ist.

2. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

20 (aa) hBD-5



Z_{N2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
 insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten
 Fragmente und Z_{C2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
 25 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal
 verkürzten Fragmente, bedeutet bedeutet.

3. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(bb) hBD-6

Z_{N3} -CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPNTYACC- Z_{C3}

- Z_{N3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten
5 Fragmente und Z_{C3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

4. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (cc) hBD-7

Z_{N4} -CRRSEGFCQEYCN YMETQVGYCSKKKDACC- Z_{C4}

- Z_{N4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten
Fragmente und Z_{C4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet.

5. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(dd)hBD-8

Z_{N5} -CKLGRGKCRKECLENKPDGNCRLNFLCC- Z_{C5}

- 20 Z_{N5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

25

6. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ee) hBD-10

Z_{N7} -CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRRCC- Z_{C7}

- Z_{N7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
30 insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-

terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

7. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ff) hBD-11

5 Z_{N8}-CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCLNSRPCC-Z_{C8}

Z_{N8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

8. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(gg)hBD-12

Z_{N9}-CNKLKGTCKNNCGKNEELIALCQKSLKCC-Z_{C9}

15 Z_{N9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

20

9. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(hh)hBD-13

Z_{N10}-CLNLSGVCRRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC-Z_{C10}

25 Z_{N10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

30 10. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ii) hBD-14

Z_{N11}-CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC-Z_{C11}

- 24 -

Z_{N11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

11. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(jj)hBD-15

Z_{N12} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C12}

Z_{N12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

15

12. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(kk)hBD-16

Z_{N13} -CWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC- Z_{C13}

Z_{N13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

13. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(ll)hBD-17

Z_{N14} -CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC- Z_{C14}

Z_{N14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

14. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(mm)hBD-18

Z_{N15} -CWNRS GHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- Z_{C15}

- 5 Z_{N15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

10

15. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(nn)hBD-19

Z_{N16} -CLMGLGRCDHHCNVDEKEIQCKMKKCC- Z_{C16}

- 15 Z_{N16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 20 16. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(oo)hBD-20

Z_{N17} -CWMDGHCRLLCKDGEDSIIRCRNRKRCC- Z_{C17}

- 25 Z_{N17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE und Z_{C17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

17. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(pp)hBD-22

- 30 Z_{N19} -CMGNSGICRASCKKNEQPYLYCRNCQSCC- Z_{C19}

Z_{N19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente,

- 26 -

bedeutet und Z_{C19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 5 18. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(qq)hBD-23

Z_{N20} -CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- Z_{C20}

- Z_{N20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente
10 und Z_{C20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

19. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
15 (rr)hBD-24

Z_{N21} -CELYQGMCRNACREYEIQYLTC PNDQKCC- Z_{C21}

- Z_{N21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
20 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

20. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(ss)hBD-25

25 Z_{N22} -CWIIKGHCRKNCKPGEQVKKPCKNGDYCC- Z_{C22}

- Z_{N22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine
30 C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

21. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

- 27 -

(tt)hBD-26

 Z_{N23} -CYYGTGRCKRSCKEIERKKEKCGEKHICC- Z_{C23}

- Z_{N23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

22. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (uu)hBD-27

 Z_{N24} -CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPSCC- Z_{C24}

- Z_{N24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet.

23. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(vv)hBD-28

 Z_{N25} -CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC- Z_{C25}

- Z_{N25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet.

25 24. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ww)hBD-29

 Z_{N26} -CWKNNVGHCRRLDTERYILLCRNKLSCC- Z_{C26}

- Z_{N26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet.

- 28 -

25. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(xx)hBD-30

Z_{N27} -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- Z_{C27}

- 5 Z_{N27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet.

26. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
10 (yy)hBD-31

Z_{N28} -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNWAMCGKQRDCC- Z_{C28}

- Z_{N28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet.

27. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(zz) hBD-32

Z_{N29} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C29}

- 20 Z_{N29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet.

- 25 28. Peptide nach einem der Ansprüche 1 bis 27, wobei die Peptide die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden und eine ähnliche biologische Aktivität aufweisen, sind.

30

29. Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate und Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch

- 29 -

gekennzeichnet, dass diese über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und gereinigt werden.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die
5 Peptide aus menschlichem Blut über an sich bekannte übliche Chromatographie-Verfahren in bekannter Weise isoliert.

31. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die
10 Defensinpeptide oder ihre Derivate durch die üblichen Verfahren der chemischen Festphasen- und Flüssigphasen-Peptidsynthese aus den geschützten Aminosäuren, die in den angegebenen Sequenzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mittels an sich bekannter Verfahren reinigt.

15 32. Arzneimittel, enthaltend eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 als aktiven Wirkstoff neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

33. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate
20 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

34. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate
25 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

30 35. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere

mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

36. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur
5 Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung der Defensinpeptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Substitutionstherapie.

10 37. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 36, indem es in geeigneter Form für die Behandlung benutzt wird.

15 38. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von akuten Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 37, indem es in geeigneter Form für die Behandlung in der Intensivpflege dieser
20 Erkrankungen benutzt wird.

39. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit
25 Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

40. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate
30 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere nach den Ansprüchen 33 bis 39, indem spezifische Antikörper gegen eines oder mehrerer der Defensinpeptide

- 31 -

nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 oder seiner Derivate oder seiner Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach einem der Ansprüche 1 bis 28 über immunologische Verfahren gemessen wird.

5

41. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 in verschiedenen galenischen Applikationsformen, insbesondere der lyophilisierten, mit Mannit aufgenommenen Form in sterilen Ampullen zur
10 Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 300 Milligramm eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach Anspruch 1 pro Therapie-Einheit.

15 42. Verwendung der von den Defensinpeptiden nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 abgeleiteten Sonden und Genen zur lokalen und systemischen Gentherapie der Indikationen gemäß einem der Ansprüche 33 bis 39 in epithelialen Geweben und Organen.

20 43. Nukleinsäuresequenz codierend für eines oder mehrere der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28

44. Nukleinsäure mit der Sequenz

25 ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTTGCTTTGCTCTTCCTGTTTTTGGTGCCTGTTCCAG
GTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGCGGCC
GGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTTCCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGCTCGACG
CGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA
kodierend für das Defensinpeptid hBD-5.

30

45. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 32 -

CGAATTTGAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCCGTTGCCGGAAGAAATG
TCGCAGCCAAGAATACAGAATTGGAAGATGTCCCAACACCTATGCATGCTGTTTGAG
AAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-6.

5

46. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAATACTGTAATT
ATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTTACATT
AAAACGTATGTTGC

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-7.

47. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGCTT
GGAGAATGAGAAGCCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACTTTCTCTGCTGCAGACAGA
GGATC

15

kodierend für das Defensinpeptid hBD-8.

48. Nukleinsäure mit der Sequenz

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTTTCTGCCATTCTGGT
GAGAAAAAGCGTGACATTTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAAATACA
GATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGGATCTAAAATAT
AAGCTCCC

20

kodierend für das Defensinpeptid hBD-10.

25

49. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTTTGTCTATCCAGGGGCAAATTCAAGGAG
ATCTGTGAACGTCCAAATGGCTCCTGTCTGGGACTTTTGCCTCGAAACAGAAATCCAT
GTTGGGAGATGTTTAAATAGCCGACCCTGCTGCCTGCCTCTGGGGCATCAACCAAGA
ATTGAGAGCACTACACCCAAAAGGAC

30

kodierend für das Defensinpeptid hBD-11.

50. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 33 -

CTCAAGACCCACCCAGTCATGAGGACTTTCCCTTTTCTCTTTGCCGTGCTCTTCTTT
CTGACCCCAAGCAAGAATGCATTTTTTGATGAGAAATGCAACAACTTAAAGGGACA
TGCAAGAACAATTGCGGGAAAAATGAAGAACTTATTGCTCTCTGCCAGAAGTCTCTG
AAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTATAGAT

5 kodierend für das Defensinpeptid hBD-12.

51. Nukleinsäure mit der Sequenz

GTGATTTGGGTCCTGTGGAAGGTCATTGTCTCAATTTGTCTGGTGTTCGAGAAGAG
ATGTCTGCAAGTAGTAGAAGATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAAGTGTT
10 GTAGAACATGGTGGATTTTAATGCCAATCCAACACCACTTATCATGTCAGATTATCA
AGAACCCCTTAAACATAAGTTGAAA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-13.

52. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACAAACATGTAAAGAAAG
TGAAGTATACTATATATTATGCAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGTGGATCCCAAGTAT
GTACCTGTAAAACCAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAACTTCTGCA
GTCTGACACCTCTCTTCCAACCTTGAGTCTCAACATCATGGGATCCTGCAGTTCTAT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-14.

20

53. Nukleinsäure mit der Sequenz

GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGA
ATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAACTGTGCTGTTTGAAGCCCAAGG
ACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT
25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-15.

54. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAAGCTTTGGCTGCACCTCTT
CTGGAAAGCTGGCCATGGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAGAAACC
30 CACAGTAACCGAACAACTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGACATTGCAG
GAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCCTGAGGCACTATGTGAAAATGGGAGATACTG
TTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAATTACAAAGCCACCTCGTCC

- 34 -

AAAGCCAGCAACACTTGCACTGACTCTTCAAGACTATGTTACAATAATAGAAAATTTCC
CCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-16.

5 55. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGACTTGCACTTCATTTTGGGCTGCCTTAGCCATGAAGCTCCTTTTGCTGACTTTGA
CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTGGAATC
TTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTTTACTGCA
TAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAAGGTGGTGGC
10 CATTT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-17.

56. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTCCCAAGGACCATGAACTCCTGCTGCTGGCTCTTCCTATGCTTGTGCTCCTACCCC
15 AAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTGAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGCACTGCA
GGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACATGCAAAAATCTTCGAGCTT
GCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGCGAGTTCCTGCGACATCTCCCACACCCT
TGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTTAACAGTAAGGTTACGACAG
ACTACTTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGTCTGAGGCGGGAAGG
20 GGAAGTGAAGACCTCTCTTCCAAATGTTCAACATAGCTCA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-18.

57. Nukleinsäure mit der Sequenz

ACCATGAAGCTCCTTTTTCCTATCTTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCAGGTGAACA
25 CAGAATTTATTGGCTTGAGACGCTGTTTAATGGGTTTGGGGAGATGCAGGGATCACT
GCAATGTGGATGAAAAAGAGATACAGAAATGCAAGATGAAAAAATGTTGTGTTGGAC
CAAAAGTGGTTAAATTGATTAAAAACTACCTACAATATGGAACACCAAATGTACTTAA
TGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAAGAATTCTAGTGCTGTGATACAAAG
AAAACATATTTTATCTGTTCTCCCCCAAATCAAAGCACTAGCTTTTTTGCTAATACCA
30 ACTTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGCCACCATCAGCACTATGAC
CCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAGAGTAACACCAAAGAAAGCAG

- 35 -

AGATTCTGCCACTGCCTCGCCACCACCAGCACCACCTCCACCAAACATACTGCCAAC
ACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAGCAG
kodierend für das Defensinpeptid hBD-19.

5 58. Nukleinsäure mit der Sequenz

TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGTGCAAAGATGGTGAAGACAGC
ATCATACGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCTAGTCGTTATTTAACAATCC
AACCAGTAACAATTCATGGAATCCTTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCCACAACAG
CTCCAAAAATGAAGACAAATATACTAATAGATAGAAA

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-20.

59. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCTATTTCTTCCCCTGCAGCTCA
GCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAACTTCTTTACCTGTTTCTTGCCAT
15 CCTTCTGGCCATAGAAGAACCAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTTCGATGCAT
GGGTAACAGTGGAATTTGTAGGGCCTCTTGCAAAAAGAACGAACAGCCCTACCTCTA
TTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCTCCAGTCCTACATGAGGATAAGCATTTCTGG
CAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCAAGACTACCT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-22.

20

60. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAACTTACTGCACAAGGC
AAGAACTTACATGCACCTGTGCCCGGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCTCCTATGCAT
TGAAACCTCCACCGGTCCCAAGCATGAATATGAG

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-23.

61. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCTTGGAATCCATGTGAGCTTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAATAT
GAAATCCAATACTTAACCTGCCCAAATGATCAAAAAGTGCTGCCTGAACTTTCTGTGA
30 AAATAACCAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAACCTTGTCAGT
TACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-24.

62. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAACTGCAAACCTGGTGA
ACAGGTTAAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTATTGCTGCATTCCAAGCAACACAGA
5 TTCT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-25.

63. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAAGTGGCAGATGCAGGAAATCATGCAAA
10 GAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTTGCTGTGTCCCTAAA
GAAAAGGATAAACTATCACACATTCACGACCAAAAAGAGACAAGTGAGCTATATATC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-26.

64. Nukleinsäure mit der Sequenz

CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGCAC
15 CTGGCCTATGCCTTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTTGGAATGTGAAAGCA
AGACTGGAGCTCTACCTTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-27.

20 65. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGGGG
GGAGACAGCATTGTTTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACTCCTT
CCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTCATCGGTAACCACTGGCAATCAAGGAGAA
GAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA
25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-28.

66. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGAACCCCAAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTTTA
GATACTGAAAGGTACATACTTCTTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTTCTATAA
30 TATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTTCTGTGATTACCTAGAGGATATAAC
ATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTTACTGGTTCCCAAGTATCTATGTTGAATGAT
CTGATAACATTTGACACAACTAAATTTGGAGAAACCATGACACCTGAGACCAATACTC

- 37 -

CTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCCGAGACTACTATGCCACCAT
CTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTTCTCAGACAGCTCTTACTCATAA
T

kodierend für das Defensinpeptid hBD-29.

5

67. Nukleinsäure mit der Sequenz

CTCAAAAAATGCTTCAATAAAGTAACAGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAGGTAGGA
GAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGGAAATTATGTTGTGCTAATGATGAAGAA
GAGAAAAAACATGTGTCATTTAAGAAGCCACATCAACATTCTGGTGAGAAGCTGAGT
GTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCATCACCATTTTCACAGTC

10

kodierend für das Defensinpeptid hBD-30.

68. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGAAGTCCCTACTGTTCAACCCTTGCAGTTTTTATGCTCCTGGCCCAATTGGTCTCAG
GTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAAACGACGTTGGAATTTGCAAGAAGAAGTGCA
AACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAATGGTTGGGCAATGTGCGGCAAACAAAGGGAC
TGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCCTGTTTTCTGTGTCCAGACAAAGA
CTACAAGAATTTCAACAGTAACAGCAACAACAGCAACAACAACCTTTGATGATGACTAC
TGCTTCGATGTCTTCGATGGCTCCTACCCCGTTTCTCCCACTGGT

15

20 kodierend für das Defensinpeptid hBD-31.

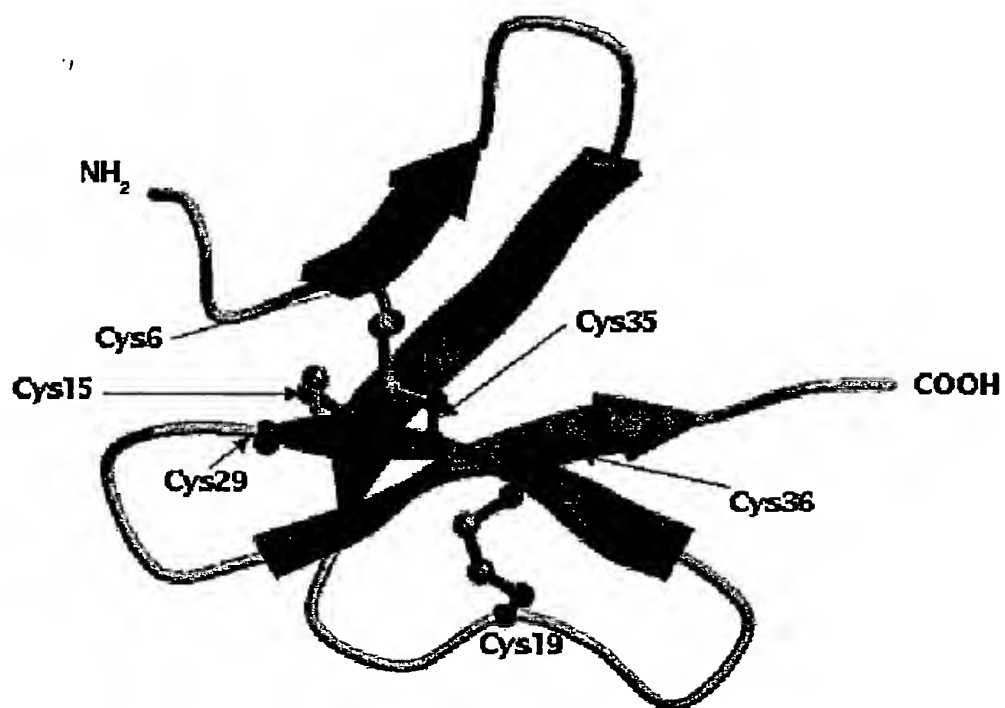
69. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGAATGAA
AGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTTGAAGCCCAAGGACCAG
CCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

25

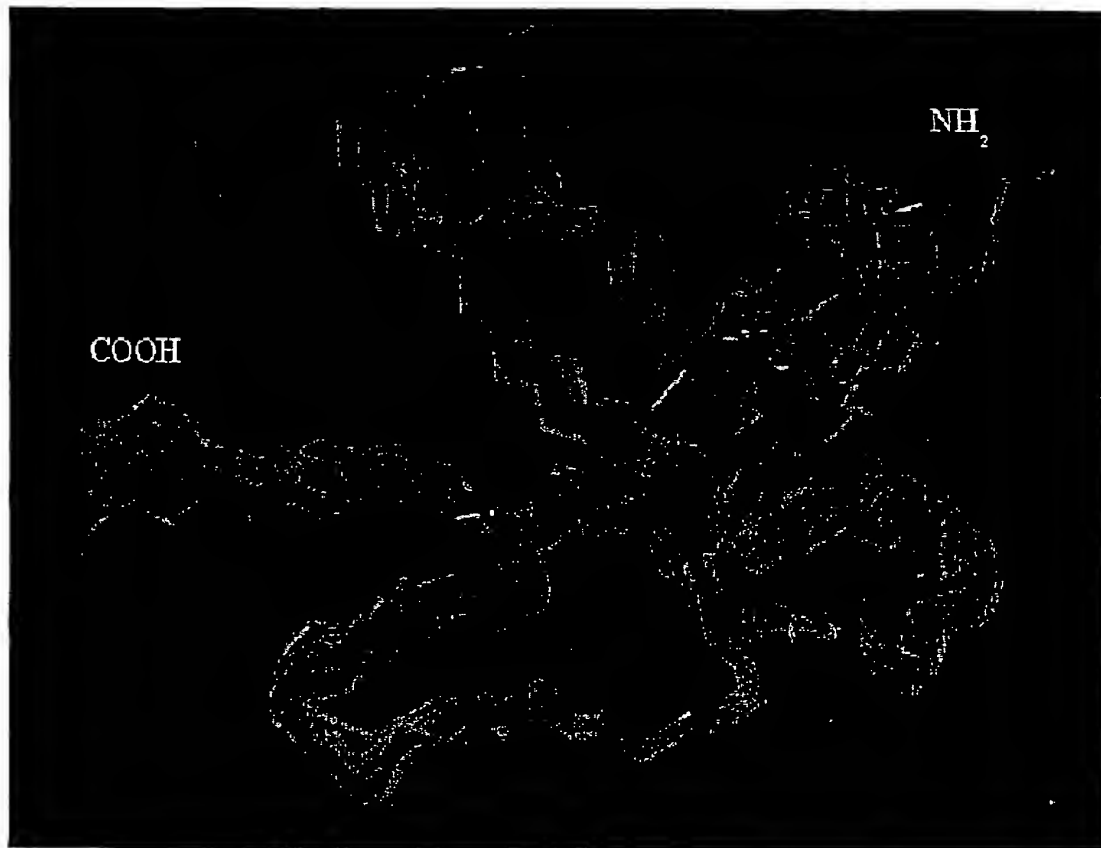
kodierend für das Defensinpeptid hBD-32.

hBD16-norm



Figur 1

- 2 / 2 -

**HBD-16:**

hBD-16: green

with S-S-bonds between residues: 6-35, 15-29, 19-36

hBD-16: red

with S-S-bonds between residues: 6-15, 29-35, 19-36

5

Figur 2

10